



TITLE:

cis-Diamminedichloride
Platinum(CDDP)による非セミノーム
睾丸腫瘍の化学療法: 症例とヌー
ドマウスを用いた抗癌剤感受性試
験について

AUTHOR(S):

吉田, 修; 岡田, 謙一郎; 町田, 修三; 添田, 朝樹

CITATION:

吉田, 修 ...[et al]. cis-Diamminedichloride Platinum(CDDP)による非セミノーム睾丸腫瘍の化学療法: 症例とヌードマウスを用いた抗癌剤感受性試験について. 泌尿器科紀要 1979, 25(1): 21-29

ISSUE DATE:

1979-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122373>

RIGHT:

cis-Diamminedichloride Platinum (CDDP) による 非セミノーム睾丸腫瘍の化学療法：症例とヌード マウスを用いた抗癌剤感受性試験について

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

吉 田 修
岡 田 謙一郎
町 田 修三*
添 田 朝 樹

CHEMOTHERAPY WITH CIS-DIAMMINEDICHLORIDE PLATINUM FOR DISSEMINATED NONSEMINOMATOUS TESTICULAR TUMOR : PRESENTATION OF A CASE AND SENSIVITY TEST OF ANTICANCER AGENTS BY TRANSPLANTED TESTICULAR TUMOR IN THE NUDE MICE

Osamu YOSHIDA, Ken-ichiro OKADA, Syuzō MACHIDA and Asaki SOEDA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Chairman: Prof. O. Yoshida, M. D.)

A 17-year-old man with disseminated nonseminomatous testicular tumor had been treated with combination chemotherapy regimen of actinomycin D, vincristine, bleomycin and methotrexate and cobalt-60 irradiation to the lung and the para-aortic lymph nodes. The patient responded well to the therapy, however in 12 months metastatic lesions in the lung and the para-aortic lymph nodes developed again. Then the patient was placed on chemotherapy with the regimen of CDDP, vinblastine and bleomycin. The patient markedly improved both subjectively and objectively.

The original testicular tumor was transplanted in the nude mice and CDDP and the regimen of vincristine, actinomycin D, bleomycin were tested for sensitivities. The results obtained from the experiment closely corresponded with the clinical course.

The purpose of this report is to present the case and discuss the CDDP regimen and sensitivity test of anticancer drugs using the transplanted testicular tumor in the nude mice.

緒 言

睾丸腫瘍の臨床における最近の進歩は目覚ましいものがあるが、特筆すべきものの1つはラジオイムノアッセイの発達により α -フェトプロテイン（以下 AFP と略）や HGC の β -サブユニットが ng の単位で測定できるようになり、臨床経過を観察するのにきわめて有用となったことであり、他の一つは新しい抗癌剤

の開発と多剤併用療法の研究による化学療法の進歩であろう。特に化学療法の進歩は、かつては絶望視されていた遠隔転移を有する非セミノーム睾丸腫瘍例を延命はもとより救命をも期待できるほどにしたといってもいいすぎではない¹⁾。

この多剤併用療法のうちで最近注目を集めているのが cis-diamminedichloride platinum（以下 CDDP と略）を用いたものである^{2,3)}。本剤はわが国において

* 現在：倉敷市中央病院泌尿器科

は入手困難であるためいまだ臨床成績の報告をみないが最近われわれは米国国立癌研究所より本剤の提供を受け、actinomycin D (以下 ACD と略) vincristine (以下 VCR と略) bleomycin (以下 BLM と略) による化学療法を行なった後再燃した進行せる非セミノーム睾丸腫瘍例に使用し、他覚的および自覚的に明らかな効果を認めることができた。また本症例の腫瘍組織はヌードマウスに継代移植中であるが、この実験モデルで CDDP の腫瘍感受性試験を行なったところ臨床成績ときわめてよく一致した。

本稿においては、この症例の経過とヌードマウスの実験結果を中心に報告する。

CDDP について

詳細は塚越⁴⁾が紹介しているのでここでは概略を述べる。本剤は Fig. 1 に示すようにプラチナ原子を中

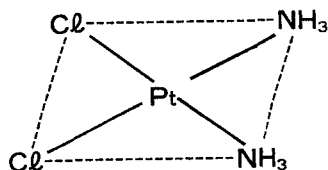


Fig. 1. Structure of *cis*-diamminedichloride platinum.

心にアンモニアおよび塩素が平面に対しシス位に相対した錯体である。Rosenberg らは1965年白金化合物が大腸菌の増殖を抑制することを発見し、ついでその抗腫瘍性を実験腫瘍 (マウスサルコーマ 180, L 1210) において見出した^{5,6)}。その後有効性の示された実験腫瘍としては Walker 256 carcinosarcoma, Dunning ascites leukemia, Lewis 肺癌, Ehrlich 腹水腫瘍, P 388 白血病細胞, B 16 メラノーマおよび化学物質で発癌させた乳癌や膀胱癌などである。

臨床成績については非セミノーム睾丸腫瘍に関するものももっとも多い。特に本剤と vinblastine (以下 VBL と略) BLM との併用による Einhorn らの成績がきわだって良いものである³⁾。非セミノーム睾丸腫瘍以外には Hodgkin 病, リンパ腫, 頭頸部癌, 甲状腺癌, 膀胱癌, 前立腺癌などにも効果があると報告されている⁷⁻⁹⁾。

毒性についてはイヌとサルを用いた実験で著しい腎毒性が認められている。その他消化器系障害, 骨髄の形成不全, リンパ組織, 睾丸, 唾液腺などの萎縮, 肺炎, 心筋炎, 聴力障害などがみられる⁴⁾。

臨床成績

症例：Y. T. 17歳男子 (1959年3月15日生れ)。

現病歴：1976年12月初旬, 何らの誘因と思われるもなく右陰囊内容の腫大および歩行時の疼痛をきたしたが, 疼痛はすぐに消失したため放置していた。12月下旬にはさらに腫大し疼痛がはげしくなったので某医を訪れ感染症として治療をうけた。しかし症状は軽快しないので, 1977年1月某病院泌尿器科を訪れ睾丸腫瘍と診断され当科を紹介された。1977年1月19日入院。

既往歴, 家族歴ともに特記すべきことなし。

入院時所見：栄養良。体格中等度。胸部に聴打診上異常なく, 腹部に腫瘍を触れず。右陰囊は超鶏卵大に腫大し, 内容は表面平滑, 弾性硬, 均質の腫瘍を触知する。直腸内触診は異常なし。

一般検査成績：赤血球 $496 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 14.8 g/dl (92.5%), Hct. 44.0%, 白血球数 7,400/mm³, 粒球数 $17.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。

GOT 27 mU/ml, GPT 7 IU/l, LDH 274 mU/ml, Al-P 53 mU/ml, total bilirubin 0.5 mg/dl, albumin 4.6 g/dl, total protein 7.0 g/dl, cholesterol 122 mg/dl, 尿酸 5.7 mg/dl, BUN 10 mg/dl, 糖 88 mg/dl, P 2.7 mg/dl, Ca^{2+} 9.3 mg/dl, Na 144 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Cl 106 mEq/l。

出血時間 3', 凝固時間 9', 血清梅毒反応陰性, 血沈値 9 mm (1時間)。

AFP 3,000~4,000 ng/ml (赤血球凝集法—HA法), 尿 HCG 陰性。

臨床経過：1977年1月25日右高位除睾術を行なった。摘出標本は超鶏卵大で重量は 130 gm であった。病理組織学的診断は絨毛癌およびセミノームを伴う胎生期癌であった。1977年2月8日より Table 1 に示した Eastern Cooperative Oncology Group のプロトコル¹⁰⁾を基本とし (以下 VAB 療法と略), 本症例には

Table 1. Eastern Cooperative Oncology Group regimen for treatment of disseminated testicular tumors¹⁰⁾.

Cycle 1 (days 1~21)	
Act D	0.4mg/m ² IV : days 1~5
BLM	15.0mg/m ² IV : days 1, 8, 15.
VCR	1.0mg/m ² IV : days 1, 8.
Cycle 2 (days 22~42)	
same as Cycle 1	
Cycle 3~6 (days 43~126)	
Act D	0.4mg/m ² IV : days 1~5
BLM	10.0mg/m ² IV : days 1, 8, 15.
VCR	1.0mg/m ² IV : days 1, 8.
Maintenance	
Act D	0.4mg/m ² IV : days 1~5
VCR	1.0mg/m ² IV : day 1

Repeat every 30 days for 6 courses.
Then every 60 days.

絨毛癌の組織がみつめられたので methotrexate (以下 MTX と略) 10 mg/day 毎日経口投与を追加する 4 者併用療法 (以下 VABM と略) を開始した。化学療法開始前の AFP は HA 法で 200~400 ng/ml, ラジオイムノアッセイ (RIA) で 320 ng/ml 以上であった。

本療法 2 サイクル終了時 GOT 261 mU/ml, GPT 367 IU/L と肝機能障害が出現したため MTX の投与を中止し, 3 サイクルは ACD, VCR, BLM の 3 者併用療法を行なった。4 サイクル開始時 (4 月 19 日) には AFP は RIA で 5 ng/ml 以下となり, 肺転移巣も断層撮影 7 cm で 1.8×1.6 cm と縮小, GOT, GPT も正常値になった。4 サイクルは MTX 5 mg を隔日に経口投与し 4 者併用とした。

6 サイクルを 6 月 14 日終了し ACD, VCR による維持療法に入った。6 月 15 日 AFP は陰性, LDH 186 mU/ml と正常であったが, 胸部断層撮影で転移陰影は 2.5×2.0 cm と増大の傾向を示した。維持療法第 2 回目開始時 (7 月 28 日) 肺転移陰影はさらに増大したので, 化学療法を一旦中止し同部に 200 rads \times 17 回, 計 3,400 rads のコバルト照射を行なったところ, 8 月 17 日の胸部レ線検査では肺転移巣は消失し AFP, LDH も正常値となった。

しかし 9 月 29 日リンパ管造影上, 第 3~4 腰椎の左側傍大動脈リンパ節腫大が認められたので 10 月 19 日より 200 rads \times 25 回, 計 5,000 rads のコバルト照射を行なった。終了時 (11 月 30 日) AFP 200 ng/ml 以下 (HA 法), LDH 147 mU/ml であり, レ線胸部および腹部に異常をみつめなかった。

1978 年 1 月 23 日, 維持療法のため再入院したが AFP 200 ng/ml 以下, LDH 313 mU/ml, 赤沈 17 mm (1 時間値) であり, レ線両肺野に新たな転移巣が認められた。VAB ないし VABM 療法はもはや無効と考えられたので Table 2 に示す 5 者併用療法を行なった。しかし効果は認められず, 4 月 19 日には, LDH 570 mU/ml, AFP 133 ng/ml (RIA) となり胸部レ線転移陰影の増大と数の増加が認められた。

Table 2. Regimen of VACAM chemotherapy undertaken after VAB chemotherapy.

Drugs	Dose and schedule
Vincristine	1.5 mg/m ² Day 1 (and Day 8 and 15 in 1st course)
Adriamycin	50 mg/m ² , Day 2
Cyclophosphamide	500 mg/m ² , Day 2
Actinomycin D	0.3 mg/m ² /day, Day 2~4
Methotrexate	5 mg orally q 2 days

かねて依頼しておいた CDDP 300 mg が米国国立癌研究所よりとどいたので Table 3 に示す 3 者併用療法を行なった。2 コース終了時 (6 月 9 日) LDH 162 mU/ml, AFP 17 ng/ml となり, 肺転移巣のあるものは消失, あるものは著明に縮小した。3 コース終了後 (3 コースは CDDP 80 mg のみ投与, 合計 280 mg) BLM, VBR の 2 者による維持療法に移った。自覚症状は本療法開始前は腰痛を訴えていたが開始後軽快し 6 月中は全く訴えなかった (Table 3, Fig. 2)。

Table 3. Regimen with CDDP, VBL and BLM.

1. CDDP 20 mg/Mm, i.v. (during 15 minutes) daily for 5 days, once every 3 weeks for 3 courses
2. BLM 30 mg, i.v. weekly for 12 weeks
3. VBL 0.2 mg/kg, i.v. daily for 2 days every 3 weeks
 - a. VBL given 6 hours prior to BLM
 - b. After 5 courses (12 weeks) of VBL, maintenance therapy consisted of VBL 0.3 mg/kg, i.v. every 4 weeks
 - c. Therapy to be continued for 2 years

しかし 7 月初旬より再び腰痛を訴えるようになり, 8 月 14 日には LDH 565 mU/ml, AFP 186 ng/ml となった。CDDP をさらに入手することができなかった。cyclophosphamide 類似の Z 4942 (iphosphamide) を 1 日量 2 g, 5 日連続で投与した。AFP 値は Z 4942 投与前 186 ng/ml であったものが投与後 71 ng/ml となったが, 自覚症状の改善はみられず 9 月 23 日死亡した。治療開始より死亡までの全期間は 21 カ月であった (Fig. 3)。

ヌードマウス移植実験

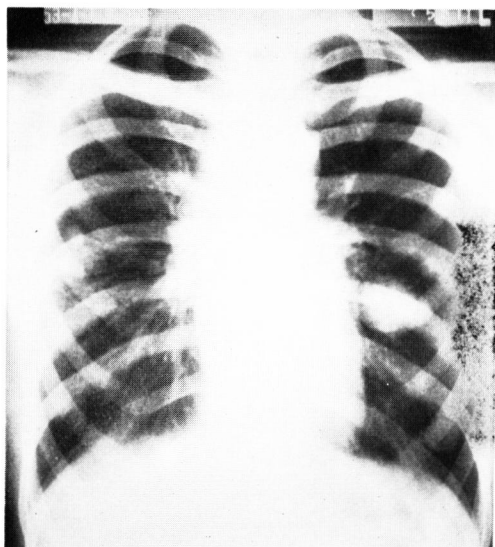
移植の方法: 1977 年 1 月 25 日症例 Y. T. より摘出した手術標本から無菌的に数カ所より組織片を採取し, MEM-E 培養液 (10% 胎児仔牛血清添加) に浸潤させた後 PBS にて数回洗浄し, 虹彩剪力にて細切, エーテル麻酔下にヌードマウスの背部皮下に移植した。移植後 44 日目に腫瘍を摘出して別のヌードマウスに再移植。現在 13 代目継代移植中である。

組織学的には原腫瘍の形態がよく保たれている (Fig. 4, 5, 6, 7)。

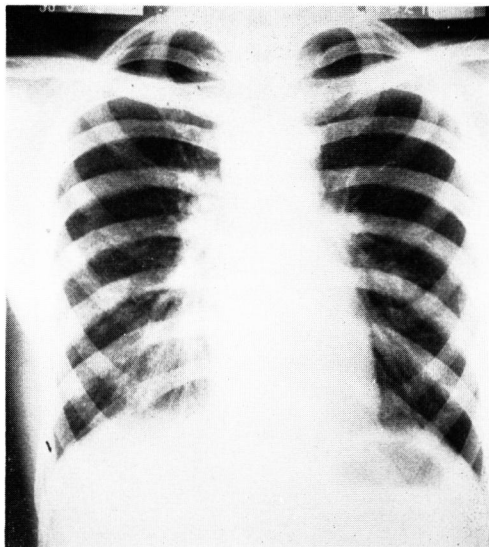
CDDP の移植腫瘍への効果

実験方法: 第 10 代目の症例 Y. T. 移植睾丸腫瘍を摘出し, 前述の方法で細切した後, 湿重量約 50 mg を移植針にてヌードマウス背部皮下に移植した。移植後 6 日目, 腫瘍の大きさが約 0.1 cm³ になった時, 各実験群に下記の薬剤を 0.1 ml 蒸留水に溶解して腹腔内に注射した。対照群には溶媒のみを注射した。

腫瘍の縦径 (a cm), 横径 (b cm), 高さ (c cm) を 2



(a) Plain film before chemotherapy
(April 19, 1978)



(b) Plain film after the first course of CDDP chemotherapy (May 19, 1978)



(c) Tomography before the chemotherapy
(April 20, 1978)



(d) Tomography in the second course of CDDP chemotherapy (May, 25, 1978)

Fig. 2. Chest X-ray films showing the effect of CDDP chemotherapy to the lung metastasis of the testicular tumor.

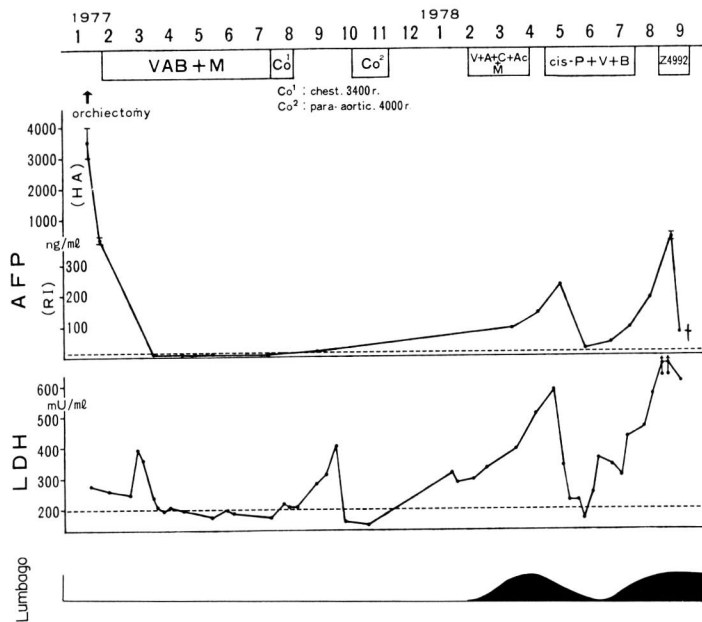


Fig. 3. Clinical course of the case presented.

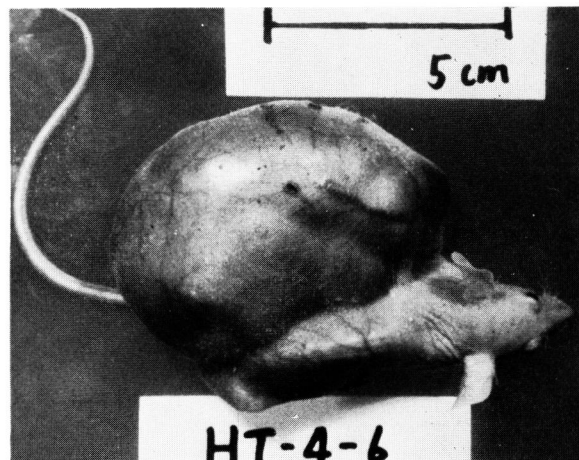


Fig. 4. Transplanted testicular tumor in a nude mouse, 74 days after 6th and 174 days after the initial transplantation. Tumor weight: 70 gm.

日おきに測定し、 $V = \frac{\pi}{6} \cdot a \times b \times c \text{ (cm}^3\text{)}$ を求め大ききとした。

実験 I: CDDP 単剤の効果

CDDP を 1.5 mg/kg 投与群と 3.0 mg/kg 投与群に分け 5 日間連続投与した。

実験 II: VAB 療法後の CDDP の効果

ACD 0.03 mg/kg 5 日間連日投与、BLM 0.75 mg/kg を第 1, 3, 5 日、VCR 0.09 mg/kg を第 1, 3 日投与。このうち腫瘍の増大する 2 匹に、第 1 匹目は 10 日後より

り VAB 療法を繰返し、第 2 匹目には CDDP 3 mg/kg を 5 日間連続投与した。

実験結果

実験 I で 1.5 mg/kg CDDP 投与群 (6 匹) では投与開始 5 日目より縮小がみられ、13 日目には最小となるが再び増大がみられ、以後この増大は実験終了日 (32 日目) まで続いた。一方 3.0 mg/kg 投与群 (2 匹) では投与開始 3 日目より縮小しはじめ、15 日目には腫瘍を全く触れなくなりその後腫瘍を全く認めない

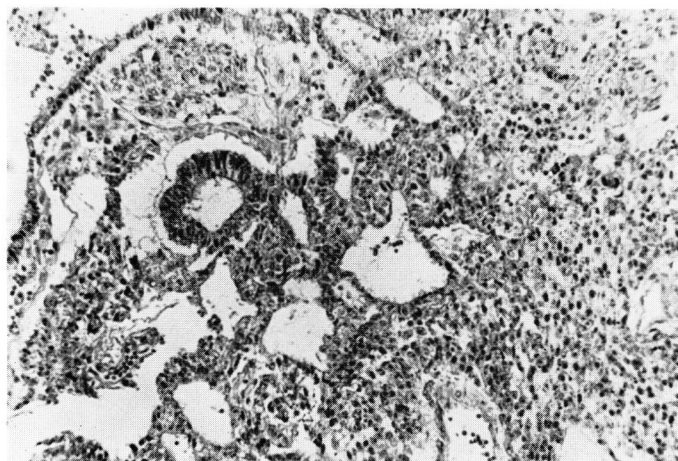


Fig. 5. Embryonal carcinoma. Photomicrograph of the testicular tumor (H & E, reduced from $\times 100$).

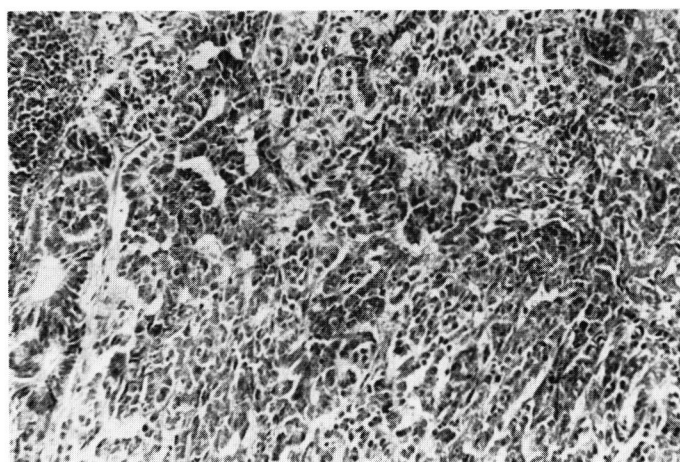


Fig. 6. Embryonal carcinoma. Photomicrograph of the transplanted testicular tumor 59 days after the 3rd transplantation and 143 days after initial transplantation (H & E, reduced from $\times 100$).

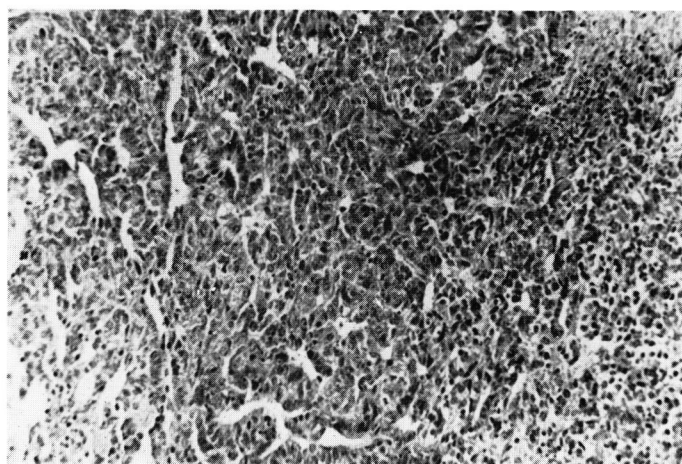


Fig. 7. Embryonal carcinoma. Photomicrograph of the transplanted testicular tumor 66 days after the 4th and 209 days after the initial transplantation (H & E, reduced from $\times 100$).

まま長期間（6カ月以上）生存した（Fig. 8）。

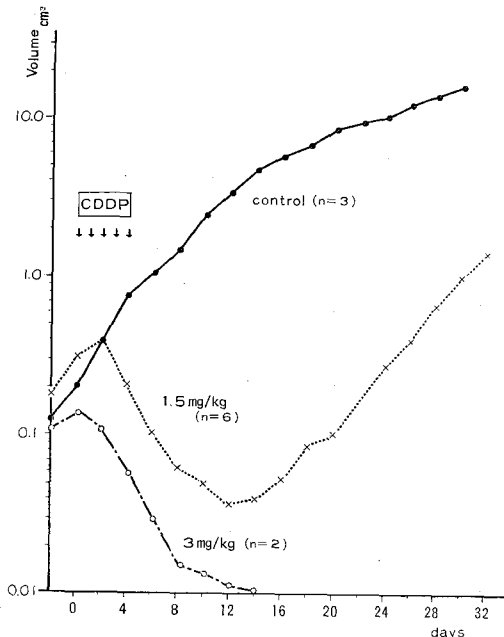


Fig. 8. The effect of CDDP to the testicular tumor transplanted in nude mice.

実験 II で VAB 療法を繰返したマウスでは腫瘍の増大が抑制されたが、CDDP を投与したマウスでは著明な縮小が観察され、この結果は臨床経過と一致した（Fig. 9）。

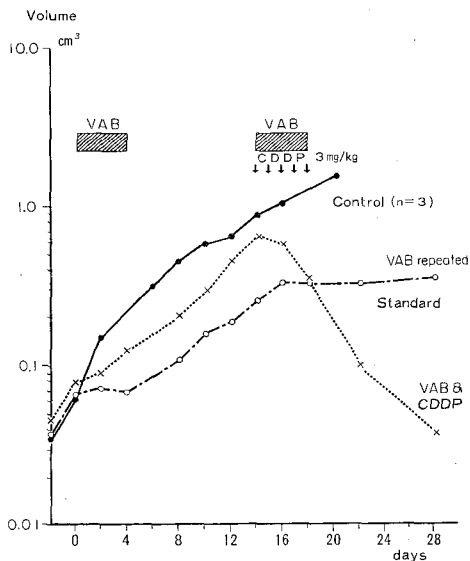


Fig. 9. Comparison of effects of CDDP and VAB regimen to the testicular tumor transplanted in nude mice after initial VAB chemotherapy.

考 察

睾丸腫瘍は青年ないしは壮年層にみられる悪性腫瘍であるので、この年齢層の男子が社会においてはたしている役割を考えると、数字にあらわれるもの以上に重要な意味をもつ疾患である。またほとんどの症例が生体のもつ治癒力にもっとも期待できる年齢層にあり、大きな侵襲にも耐えるので、泌尿器科領域における悪性腫瘍の中で完全治癒を目指すことができるチャレンジングな課題でもある。

精上皮由来の睾丸腫瘍では、セミノームの治療に関してはほぼ確立されたものがあるが¹¹⁾、非セミノーム睾丸腫瘍には臨床的に多くのきわめて困難な問題がある。特に非セミノーム睾丸腫瘍の進行例はつい最近まではほとんど絶望的であった。しかしはじめにも述べたごとく、近年の新しい抗癌剤の開発と多剤併用療法の進歩は治療成績を大きく改善した。その中でも特にCDDPの成績が注目される。

われわれの症例ではCDDPの量に制限があったため十分な延命効果をあげることができなかったが、自覚的にも他覚的にも著明な効果をもとめることができた。また副作用も著しいものはなかった。しかし今後副作用についてはきわめて慎重にかつ重要な問題として取り扱わねばならない。最近 Dentino ら¹¹⁾はCDDPによる化学療法を行なった15例の睾丸腫瘍患者の腎機能につき追跡調査し、施行前 112 ± 12 ml/min. のクレアチニン・クレアランスが6カ月後には 68.5 ± 12 ml/min. に低下し24カ月にわたって回復しなかった、つまりCDDPによる腎機能障害は不可逆性であると述べている。さらに、この腎機能障害はクレアチニン・クレアランス以外に尿検査や一般的生化学検査では指摘でない、また、腎毒性の病変は遠位および近位尿細管に認められたことを報告している。

また Gonzalez-Vitale ら¹²⁾は乳癌症例4例にCDDPを投与した後に、gentamicin, cephalothin を感染に対して投与したところ急性腎不全をきたしたと報告している。腎に対する副作用の防止に種々研究がなされなければならないが、腎機能の低下している症例には使用しないこと、腎毒性の知られている抗生物質などの併用は行なわないこと、腎機能正常者でも治療中あるいは治療後腎機能を厳重にチェックしなければならず、検査はクレアチニン・クレアランス法を用いることなどの注意が必要である。

主たる副作用の標的臓器は腎であるが、このほかにも高周波難聴をきたすといわれているので、本剤による化学療法中は聴力測定も行なう必要がある。特に

小児においては嚴重に注意しなければならない。

その他に骨髓抑制，悪心，嘔吐など抗癌剤一般によくみられる副作用がある。また CDDP を一度投与したことがある患者に本剤による治療を行なう場合には，アナフィラキシー様反応をおこすことがあるので注意が必要である。

さて，本症例の原腫瘍組織をヌードマウスに移植し，本剤の効果を検討したが，その結果は臨床成績ときわめてよく一致した。

ヌードマウスは BALB/c 系の無毛マウスで1966年 Flanagan により報告され，Pantelouris がこのマウスは先天的に胸腺を有せず免疫能欠損であることを発見し，Rygaard & Povlsen¹³⁾ がヒト癌の移植に成功した。その後ヒトの癌をヌードマウスに移植し，各種抗癌剤の効果を検討する試みがなされた。泌尿器科領域においては著者の一人岡田¹⁴⁾がヒト前立腺癌組織の移植に成功し，また各種抗癌剤の効果についても検討している¹⁵⁾。

われわれのいままでの睾丸腫瘍ヌードマウス移植実験より考えて，1) 移植率がよい 2) 増殖がはやい 3) 原腫瘍組織の性質がよく保たれている 4) 抗癌剤感受性の評価が容易，などの点より，睾丸腫瘍ヌードマウス移植実験は基礎的研究の実験モデルとしてはもとより，結果を臨床へ直結できるという見地よりしても，大きな期待をもつことができるといえる。

結 語

1) 症例. 17歳男子，胎生期癌，絨毛癌，セミノームが組織像である stage III 睾丸腫瘍に VABM 療法を行ない再燃。VCR, adriamycin, cyclophosphamide, ACD, MTX の5者併用療法にも無効であったが，CDDP, VBL, BLM の3者併用療法を施行し自覚的，他覚的に著効をみた。

2) 本症例の原腫瘍組織をヌードマウスに移植し，本症例に行なった化学療法の感受性実験を行ない，その結果は臨床経過ときわめてよく一致した。

3) CDDPは使用上細心の注意が必要であるが，進行せる非セミノーム睾丸腫瘍に対し有用な抗癌剤たりうと考える。

文 献

- 1) 吉田 修：睾丸腫瘍の診断と治療における最近の動向。現代外科学大系，年刊追補1978年版，pp. 175~192，中山書店，東京 1978。
- 2) Higby, D. J., Wallace, H. J. Jr., Albert, D. and Holland, J. F.: Diamminodichloroplatinum in

the chemotherapy of testicular tumors. *J. Urol.*, **112**: 100~104, 1974.

- 3) Einhorn, L. H. and Donohue, J. P.: Improved chemotherapy in disseminated testicular tumor. *J. Urol.*, **117**: 65~69, 1977.
- 4) 塚越 茂：cis-diamminedichloroplatinum II のセミノーム以外の睾丸腫瘍および卵巣癌に対する治療指針。癌と化療，**5**: 195~197, 1978.
- 5) Rosenberg, B., Van Camp, L., Trosko, J. E. and Mansour, W. H.: Platinum compounds: A new class of potent antitumor agents. *Nature*, **222**: 385~386, 1969.
- 6) Rosenberg, B. and Van Camp, L.: The successful regression of large solid sarcoma 180 tumors by platinum compounds. *Cancer Res.*, **30**: 1799~1802, 1970.
- 7) Higby, D. J., Wallace, H. J., Jr., Albert, D. and Holland, J. F.: Diamminodichloroplatinum - A phase I study showing responses in testicular and other tumors. *Cancer*, **33**: 1219~1225, 1974.
- 8) Merrin, C.: Treatment of advanced bladder cancer with cis-diamminedichloroplatinum (II NSC 119875): Pilot study. *J. Urol.*, **119**: 493~495, 1978.
- 9) Merrin, C.: Treatment of advanced carcinoma of the prostate (stage D) with infusion of cis-diamminedichloroplatinum (II NSC 119875): A pilot study. *J. Urol.*, **119**: 522~524, 1978.
- 10) Carter, S. K. and Wasserman, T. H.: The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer*, **36**: 729~747, 1975.
- 11) Dentino, M., Luft, F. C., Yum, M. N., Williams, S. D. and Einhorn, L. H.: Long term effect of cis-diamminedichloride platinum (CDDP) on renal function and structure in man. *Cancer*, **41**: 1274~1281, 1978.
- 12) Gonzalez-Vitale, J. C., Hayes, D. M., Cvitkovic, E. and Sternberg, S.S.: Acute renal failure after cis-Dichlorodiammineplatinum (II) and Gentamicin - Cephalothin therapies. *Cancer Treat. Rep.*, **62**: 693~698, 1978.
- 13) Rygaard, J. and Povlsen, C. O.: Heterotransplantation of a human malignant tumor to "Nude Mice", *Acta pathol. Microbio. Scand.*, **77**: 758~760, 1969.

- 14) Okada, K., Schroeder, F. H., Jellinghaus, W., Wullstein, H. K. and Heine-meyer, H. M.: Human prostatic adenoma and adenocarcinoma transplantation of cultured cells and primary tissue fragments in "nude" mice. *Inv. Urol.*, **13**: 395~403, 1976.
- 15) 岡田謙一郎, 吉田 修: (未発表)

(1978年10月14日迅速掲載受付)